Experimentelle Untersuchungen über die gezielte Therapie der Bakteriurie des Hundes mit Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn)

Klaus Hartung

1962

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. K. Ullrich

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEZIELTE THERAPIE DER BAKTERIURIE DES HUNDES MIT SULFAMETHOXYPYRIDAZIN (LEDERKYN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

von

Klaus Hartung

aus

Berlin

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. K. Ullrich

Referent: Prof. Dr. K. Ullrich

Tag der Promotion: 27. 7. 62

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Meinen Eltern

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Die Bakteriurie und ihre Therapie	2
C.	Die moderne Sulfonamidtherapie	3
	1. Sulfonamide in der Veterinärmedizin	
	2. Antibiotikatherapie und Rückkehr zu den Sulfonamiden	
	3. Moderne Langzeitsulfonamide	
D.	Literaturübersicht über die bisherigen Untersuchungen mit Sulfamethoxypyridazin	6
	1. Pharmakologie	
	2. Dosierung und Verträglichkeit	
	3. Bakterielles Wirkungsspektrum	
E.	Eigene Beobachtungen	10
	1. Patientenmaterial	
	2. Technik der Testungen	
F.	Eigene Versuche	12
	1. Ergebnisse der Harnuntersuchungen	
	2. Ergebnisse der Testungen	
	3. Ergebnisse der Behandlungen	
	4. Mikrobiologische Untersuchungen	
G.	Zusammenfassung und Diskussion	19
H.	Schlußsätze	21
	Literaturverzeichnis	22
	Lebenslauf	29

A. EINLEITUNG

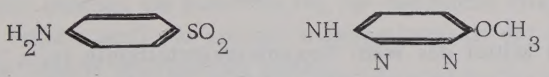
Die bakteriellen Infektionen der ableitenden Harnwege (Bakteriurie) des Hundes sind eine häufige Indikation für das Eingreifen des Tierarztes.

In den letzten Jahrzehnten werden diese immer häufiger mit Chemotherapeuticis behandelt. Seit der Einführung der Sulfonamide (Prontosil) durch Domagk (11) (1935) in die Therapie, gibt es eine Unzahl von Präparaten mit verschiedenem Wirkungsspektrum und unterschiedlicher Toxicität. Nach Schulze (1950, 43) sind es ca. 3000, Goodman und Gillman geben die Zahl der bis 1955 synthetisierten Sulfonamide mit ca. 5400 an (nach Baljet 2).

Besonders wichtig für die Veterinärmedizin sind Präparate, die bei ein- bis zweimaliger Applikation per die, die nötige Blut- und Gewebekonzentration halten (Langzeitsulfonamide).

Mir wurde von Prof. Ullrich in der Tiermedizinischen Klinik München die Aufgabe gestellt, die Wirkung des Sulfonamidpräparates Lederkyn, das in der Humanmedizin schon länger verwendet wird, bei der Bakteriurie des Hundes zu untersuchen. Es handelt sich bei Lederkyn um Sulfamethoxypyridazin (SMP) der Firma Lederle (American Cyanamid Co.).

Formel:



3 Sulfanilamido-6-methoxypyridazin

Lederkyn wird empfohlen für alle durch sulfonamidempfindliche Erreger verursachten Erkrankungen, besonders jedoch für Infektionen des Urogenitaltraktes, die durch gramnegative Bakterien und grampositive Kokken hervorgerufen werden.

Die Dosierung beträgt für den Hund 50 mg/kg Körpergewicht am Tag bei einer Anfangsdosis von 100 mg/kg Körpergewicht (nach Baljet 2).

B. DIE BAKTERIURIE UND IHRE THERAPIE

Die **Bakteriurie, d.h.** Bakterien im Harn, kann die verschiedensten Ursachen haben. Sie stammen aus den Nieren, den Nierenkelchen oder den harnabführenden Organen. In vereinzelten Fällen können diese auch durch die unveränderte Niere ausgeschieden werden, nach Resorption bei einer Enteritis catarrhalis oder einer Darmobstipation. Die häufigste Ursache dürfte jedoch eine bakterielle Cystitis oder Pyelonephritis sein.

Voraussetzung für den Nachweis der Bakterien ist natürlich, daß der Harn unter sterilen Kautelen gewonnen wurde und frisch untersucht wird. Die Differenzierung des Herkunftsortes der Bakterien geschieht mit Hilfe der Zellen und Zellreste im Harnsediment und mit dem Ergebnis der klinischen Untersuchung.

Bei der Cystitis und Pyelonephritis bacterica acuta haben wir ungefähr die gleichen Symptome. Fressunlust, Fieber, Mattigkeit, Harndrang und Harntröpfeln (Tenesmus und Polakisurie). Der Harn kann getrübt sein, in schwereren Fällen blutig (Hämaturie) oder auch eitrig (Pyurie).

Bei der Pyelonephritis finden wir die Bakterien meist in Haufen verklumpt, bei der Cystitis dagegen meist einzeln liegend.

Die Therapie der bakteriellen Entzündungen der Harnwege war bis zur Einführung der Chemotherapeuticis beschränkt. Empirisch gab man ein Decoct von Folia uvae ursi (10 %ig), das durch sein Gehalt an Hydrochinon leicht desinfizierend wirkte. Außerdem wurde reizlose Nahrung, Ruhe und Wärme empfohlen.

Später wurde das Mittel der Wahl Hexamethylentetramin (p.o. oder i.v. gegeben), das in sauren Medium Formaldehyd abspaltet und so desinfizierend wirkt. Dieses Mittel war wegen des alkalischen Harnes der Pflanzenfresser nur beim Fleischfresser anzuwenden. Allerdings gab es auch beim Hund Schwierigkeiten, da der Harn bei chronischen Entzündungen häufig eine alkalische Reaktion zeigt. In diesem Falle mußte man versuchen, den Harn zu säuern, sei es mit kleinen Gaben HCl oder Ammonium chloratum. Auch Amphotropin wurde empfohlen, da es ein kampfersaurer Hexamethylentetramin-Abkömmling ist. Ähnliche gesäuerte Präparate gibt es noch heute viele, z.B. Neohexal. Alle diese Mittel sind vier- bis sechsmal täglich in hohen Dosen zu geben. In Behandlungspausen müssen Diuretika zum Durchspülen der Blase gegeben werden.

Auch Blasenspülungen bei Cystitis mit 1/2 %iger Acidum boricum oder 1 %igem Cincum sulfuricum werden empfohlen, wirken aber auf die entzündete Blase reizend und außerdem können diese Spülungen nur vom Tierarzt selbst vorgenommen werden.

C. DIE MODERNE SULFONAMIDTHERAPIE

Ein grundsätzlicher Wandel der Therapie trat mit der Entdeckung des Prontosils für therapeutische Zwecke durch Domagk 1935 (11) auf, nachdem es schon Jahrzehnte bekannt war. Schon 1913 machte sich Eisenberg Gedanken, ob die Azo-Farbstoffe, die häufig beaktericid sind, nicht therapeutisch verwendbar wären. 1932 wurde von Mietzsch und Klarer dann das Prontosil synthetisiert (Domagk 11).

Mit diesem Mittel konnte erstmals hämolytische Streptokokken bei Mäusen abgetötet werden. Danach wurde das Prontalbin gleich Sulfanilamid als Grundkörper sämtlicher später entdeckter Sulfonamide synthetisiert. Wichtig ist die S-haltige Gruppe am aromatischen Ring, dazu in Parastellung die NH_2-Gruppe.

Die Pharmakodynamik der Sulfonamide wurde 1937 von Trefouel J., Mme. Trefouel, und Mitarbeitern erforscht (46). Die Sulfonamide sind an sich nicht baktericid, sondern rein bakteriostatisch. Die Bakterienpopulationen brauchen zu ihrer Vermehrung die Paraaminobenzoesäure. Die Sulfonamide, die einen sehr ähnlichen Aufbau haben, greifen vikariierend für die Paraaminobenzoesäure in den Bakterienstoffwechsel ein, hindern so die Vermehrung und machen die Bakterien für die natürliche Phagozytose angreifbar. Das erklärt auch die völlige Wirkungslosigkeit der Sulfonamide bei Viren, die keinen Stoffwechsel haben.

Mäuse mit einer experimentellen Leukopenie sterben an einer Infektion durch hämolytische Streptokokken, trotz sofort einsetzender energischer Sulfonamidbehandlung (Bliss und Long 5).

Seitdem wurden sehr viele Sulfonamide synthetisiert und geprüft, von denen nur eine verhältnismäßig kleine Anzahl therapeutisch zu verwenden ist. Wichtig für die Wirkung ist primär die Konzentration am Wirkungsort und die Zeit des Vorhandenseins dort. Wenn diese zu kurz ist, so können geschwächte Bakterienstämme sich wieder erholen und dann eventuell unangreifbar für das neuerlich gegebenen Mittel sein. Aber auch wenn Konzen-

tration und Zeit ausreichend sind, darf nicht wahllos behandelt werden, da jed
da jeder Bakterienstamm unterschiedlich und jedes Tier verschieden reagiert. Deswegen können einmal gewonnene Erkenntnisse nicht ohne weiteres auf andere Tierarten übertragen werden.

Besonders viel benutzt wurden die sogenannten Spitzen-Sulfonamide, z.B. Sulfadiazin (Debenal), Sulfadimetin (Aristamid, Elkosin) oder Sulfisoxazol (Gantrisin). Sie alle hatten ein besonders breites Wirkungsspektrum.

Die Sulfonamide allgemein fanden sehr langsam Eingang in die Veterinärmedizin. Ullrich nannte dafür 1938 drei Punkte (48):

1. Streptokokken, gegen die die Sulfonamide besonders gut wirken, sind in der Humanmedizin wesentlich verbreiteter als in der Veterinärmedizin.

2. Bei den Infektionen der ableitenden Harnwege würden sie genau so gut wirken, aber die meisten Praktiker übersehen diese häufigen Erkrankungen, da sehr selten der Harn der Tiere untersucht wird.

3. Die Firmen empfehlen die Sulfonamide für ein viel zu weit gespanntes Indikationsgebiet, u.a. für Staupe oder Leptospirose, wo sie völlig unwirksam sind. So bekam der Praktiker ein Mißtrauen gegen diese Mittel.

Nach 1938 nahmen sich auch die Veterinärmediziner und unter ihnen besonders die Hannoversche Schule mehr der Sulfonamide an.

Einen erneuten Rückschlag erhielten sie durch die vielfach verzettelte Dosierung, wodurch sulfonamidresistente Stämme geschaffen wurden, und durch die immer noch zu weit gespannten Erwartungen. Außerdem kam es zu zum Teil schweren Unverträglichkeitserscheinungen, unter denen besonders die Anurie, durch Auskristallisieren des Sulfonamids in den Nierenkanälchen, gefürchtet war. Mit der Entdeckung der ersten Antibioticis (Penicillin durch Flemig 1929) und ihre Einführung in die Therapie (um 1940) glaubte man zunächst, überhaupt auf Sulfonamide verzichten zu können, besonders nachdem die Antibiotika um 1950 wesentlich billiger wurden. Bald jedoch merkte man, daß man ohne die Sulfonamide nicht ohne weiteres auskommen konnte. A.M. Walter (51) gab die Gründe für das erneute Interesse in vier Punkten an:

1. Genau wie bei den Sulfonamiden gab es auch unerwünschte Nebenerscheinungen bei den 'ungefährlichen' Antibioticis, allergische Reaktionen oder sehr häufig Enteritis ulceromembranacea.

2. Die neueren Sulfonamide waren von minimaler Toxicität für den Wirtskörper (Organotropie) bei höchster spezifischer Wirkung auf den Erreger (Parasitotropie).

3. Die orale Gabe ist bei allen Sulfonamiden möglich.

4. Es ist auch der niedere Preis zu bedenken.

Auch bei den Antibioticis waren die Erwartungen zu hoch gespannt. Man mußte feststellen, daß sich die Indikationsgebiete dieser beiden Gruppen von Chemotherapeuticis nicht absolut decken. Ein Übergehen der Sulfonamide hätte den Grundsätzen der gezielten Chemotherapie (Therapia magna sterilisans) von Paul Ehrlich (1909) widersprochen (42). Auch die Antibiotica konnten ziemlich rasch resistente Stämme hervorrufen.

So nahm man die weitere Entwicklung und Synthetisierung, die längere Zeit stagniert hatte, wieder auf.

Ein Problem war noch lange, daß man um einen konstanten Blutspiegel zu halten, der für eine sichere Therapie wichtig ist, sehr häufig applizieren mußte. Das komplizierte die Behandlung und ließ sie unsicherer werden.

Nach den Lehren der allgemeinen Pharmakologie haben Kombinationen von Arzneimitteln mit gleichem Angriffspunkt keinen Sinn und verteuern bloß die Medikamentation (Steinmetzer 45). Bei den Sulfonamiden mußte man sich belehren lassen; hier konnte man durch Mischung von zwei oder mehr Sulfonamiden mit verschiedener Resorptions- und Ausscheidungszeit einen gleichmäßigen Spiegel über längere Zeit erhalten (Prinzip der Sulfaaddition), ganz abgesehen davon, daß durch die verschiedenen Angriffspunkte der einzelnen Präparate das Mittel eine größere therapeutische Breite bekommt, ohne daß die toxische Wirkung erhöht wird. Auf dieser Basis beruht das Supronal (= Debenal + Marbadal, Marbadal = Marfanil + Badional), und auch das Ornal, das aus Sulfadiazin und Sulfamerazin und Sulfaäthylthiodiazol besteht.

Später kam der Begriff des Depot-Sulfonamids auf. Ein solches im Sinne des Wortes ist das Salazopyrin (Pharmacia Uppsala), eine saure Azo-Verbindung der Salizylsäure mit Sulfapyridin. Es hat eine große Affinität zum Bindegewebe und bildet dort Depots, die langsam abgebaut werden. Doch auch dieses Mittel muß noch viermal täglich eingegeben werden. Ein neueres Mittel ist das Sulfa-Perlongit. Es besteht aus Aethylsulfanilamidothiodiazol in Suspension. Kleinste Sulfonamidanteile sind in den Fettkügelchen enthalten. Durch die verschiedene Größe der Fettkugeln werden diese ver-

schieden schnell abgebaut und resorbiert. So entsteht auch hier ein länger anhaltender Effekt. Sulfa-Perlongit muß nur noch alle zwölf Stunden eingenommen werden.

Für Sulfa-Perlongit gilt wie für die meisten langwirkenden Sulfonamide, daß der Ausdruck Depot-Sulfonamid an sich unangebracht ist. Ihre Wirkung besteht nicht in Speichern, die langsam abgebaut werden, sondern in langsamer Resorption bzw. bei anderen Mitteln in schneller Resorption, aber sehr langsamem Abbau, bzw. Ausscheidung. So wäre hier entsprechend dem englischen Ausdruck long-acting sulfonamide besser von Langzeit-Sulfonamiden zu reden (Kähler und Mitarbeiter 24). Ein solches häufig gebrauchtes Langzeit-Sulfonamid ist z.B. das Sulfadimethyloxazol (Davosin) und auch das Lederkyn.

D. LITERATURÜBERSICHT ÜBER DIE BISHERIGEN UNTERSUCHUNGEN MIT SULFAMETHOXYPYRIDAZIN

Lehr (30) behauptete zwar, daß nach dem Debenal (Sulfapyrimidin) kein wichtiges neues Sulfonamid synthetisiert worden sei. Doch fand das Sulfamethoxypyridazin bald großes Interesse. Die Herstellerfirma gab an, daß es trotz niedrigster Dosierung bei Menschen einen sehr langanhaltenden Blutspiegel bewirkt. Das Lederkyn (Sulfanilamido-6-Methoxypyridazin) wurde von Clark und Mitarbeitern synthetisiert (Schoog 42). Es ist ein hellgelbes Pulver, das sehr gut löslich ist, besonders in schwachsaurem Medium. Schon die ersten Untersuchungen ergaben eine sehr niedrige Toxicität. Die ersten Versuche über den therapeutischen Wert machte Kuck (nach Roepke 38) an Mäusen.

Von der Herstellerfirma wird Lederkyn empfohlen für grampositive Kokken, Coli, Proteus vulgaris, Pseudomonas, Klebsiella, Salmonella typhi und paratyphi B (Schottmüller), Pasteurella multocida und Listeria monocytogenes.

Von den Erkrankungen wird es empfohlen gegen Infektionen der Luftwege, der Gallenwege (Cholangitis, Cholezystitis), des Magen- und Darmkanals, bei Meningokokkenmeningitis, Otitis, Tonsillitis und besonders gegen Infektionen des Urogenitaltraktes, mit der Einschränkung jeweils, daß die Schwere des Krankheitsbildes entscheidet, ob nicht ein Breitbandantibiotikum vorzuziehen ist (29).

Lederkyn wird sehr rasch aus dem Magen-Darmkanal resorbiert. Das zeigen unter anderem die Untersuchungen von Baljet (2), der beobachtete, daß das Maximum der Blutkonzentration nach vier Stunden erreicht war, unabhängig von der Höhe der Dosierung. Durch sein hohes Eiweißbindungsvermögen wird es sehr langsam ausgeschieden und hält einen langen Serumspiegel (Roepke und Mitarbeiter 38, Clapper und Plank 8). Baljet stellte fest, daß vierundzwanzig Stunden nach Erreichung der Maximalwerte die Blutkonzentration erst um 50 % gefallen war (Biologische Halbwertzeit = 24 Stunden). Beim Menschen liegt die Halbwertzeit wahrscheinlich erst bei 48 Stunden nach den Beobachtungen vieler Untersuchungen (z.B. Kähler und Mitarbeiter 23 u.a.). Mit zunehmender Dosierung können zwar höhere Konzentrationen, aber keine größeren biologischen Halbwertzeiten erreicht werden. Höhe der Dosierung und Höhe des Blutspiegels sind direkt proportional (Baljet 2).

Der größte Teil des Präparates liegt im Plasma in der freien Form vor. Aber sowohl der freie als auch der azetylierte Anteil sind besonders im schwach sauren Harn gut löslich (Schulze 43, Helwig 19). Der azetylierte Anteil wird von Kähler mit 10 - 15 % angegeben zum großen Teil in gut löslicher Glukuronidbindung. Durch die sehr langsame Harnausscheidung gibt es sehr selten Kristallurien oder Hämaturien.

Clapper und Plank (8) geben die Anfangsdosis Lederkyn für den Menschen mit 2 Gramm an, gefolgt von 1 Gramm alle 24 Stunden und erreichten damit befriedigende therapeutische Werte, die zwischen 8 und 13 mg lagen. Ähnliche Untersuchungen liegen von Boger, Stickland und Gylfe (6) und Kuck (38) vor, die im Großen und Ganzen mit Clapper Plank übereinstimmen.

Beim Hund wird von Baljet (2) eine einmalige Anfangsdosis von 100 mg/kg Körpergewicht Lederkyn p.o. angegeben, gefolgt von 50 mg/kg Körpergewicht täglich, die an besten geteilt in zwölfstündigen Folgen gegeben werden, um die nötige Konzentration von 8 bis 10 mg % im Blut ständig zu halten.

Auch über die Verträglichkeit liegen verschiedene Untersuchungen vor. Am Hund wurden diesen Untersuchungen besonders von Roepke und Mitarbeitern (38) durchgeführt. Sie verabreichten u.a. über fünf Monate lang einem Hund Lederkyn in der Menge, daß der Blutspiegel bei 20 mg % lag, ohne daß der Hund die geringsten Unverträglichkeitserscheinungen zeigte.

Ein Hund, der eine einmalige Dosis von 800 mg/kg Körpergewicht erhielt (die Autoren injizierten dabei eine 19 %ige Lösung von Lederkyn i. v. mit einer Geschwindigkeit von 1 ccm pro Minute) zeigte starkes Muskelzittern, das aber nach 48 Stunden behoben war, ohne daß der Hund irgendwelchen Schaden zeigte. Ein anderer Hund starb erst bei der Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht.

Grieble und Jackson (16) sahen nur bei 6,4 % ihrer Patienten Kopfschmerzen, Fieber und ähnliche Unverträglichkeitserscheinungen, die nach Absetzen des Medikamentes bald verschwanden. In nur einem von 63 Fällen trat Kistallurie auf, jedoch ohne bleibenden Nierenschaden. Leukopenien wurden auch nach Wochen und Monaten nicht beobachtet.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen alle Autoren, die mit Sulfamethoxypyridazin in therapeutischen Dosen gearbeitet haben (z. B. Kähler und Mitarbeiter 24, Boger, Strickland und Gylfe 6).

Das bakterielle Wirkungsspektrum des Lederkyn in vitro wurde auch von zahlreichen Autoren getestet. Kuck kam bei seinen Vergleichen mit anderen Sulfonamiden zu dem Schluß, daß es dieselben Wirkungen hat wie die Spitzensulfonamide, bis auf eine absolute Resistenz von Klebsiella gegen Lederkyn (nach Roepke und Mitarbeiter 38). Haschek (17) fand in vitro eine ziemlich sichere Wirkung gegen Bakterium coli, bei dem nur ein Fünftel aller Stämme resistent waren gegen alle bekannten Chemotherapeuticis, während Proteus, Pyoceaneum und andere Keime weitgehend resistent waren. Gerner (15) fand zwei Drittel der Colistämme empfindlich für Lederkyn, ein Drittel der hämolytischen Staphylokokken und die Hälfte von Proteus, während Aerobacter und Pseudomonas fast durchwegs resistent waren. Wargo und Mitarbeiter (52) fanden gute Wirkungen bei Coli und Aerobacter, unbefriedigende Erfolge bei Proteus.

Über therapeutische Anwendung von Sulfamethoxypyridazin in vivo beim Menschen bestehen schon reiche Erfahrungen. Zuerst in Amerika, später auch in Europa wurden in zahlreichen Kliniken und Instituten das Lederkyn besonders zur Behandlung von Harnwegsinfektionen eingesetzt oder getestet. In den meisten Fällen fand man bis fünfzig Prozent klinische Heilung (Frisk, Wassen 13, Kähler und Mitarbeiter 24, Russel, Herrold und Karrabtsov 40, Grieble Jackson 16 und andere). Die besten Erfolge hatte man bei frischen akuten Cystitiden, die Behandlungen bei chronischen Blasenentzündungen, bei Pyelonephritis, Prostatitis und anderer Entzündungen der ableitenden Harnwege hatten gemischte Erfolge.

Eine Heilung gemessen auf Grund des bakteriellen Befundes, bzw. nach dem Sedimentbefund zeigte noch geringere Ergebnisse. Zikria und Mitarbeiter (54) hatten keinen wirklich geheilten Patienten, jedoch in 82 % eine Verminderung der Bakterien. Kähler und Mitarbeiter (24) fanden 30 % Besserung des Harnbefundes, davon bei 25 % einen abakteriellen Harn. Jedoch gab es bei ihnen in sehr vielen Fällen nach Abschluß der Behandlung ein erneutes bakterielles Fieber.

Auch betreffs der Dosierung beim Menschen wurden Versuche gemacht. Wargo und Mitarbeiter (52) behandelten einen Teil der Cystitiker mit 0,5 mg/die, eine zweite Gruppe mit 1,0 mg/die, was einem Blutspiegel von 5 - 10 mg % entspricht. Dabei waren die Erfolge ungefähr gleich, wie folgende Tafel zeigt.

Gruppe	Dosis	Gut	Befriedigend	unbefr.	schlecht
A	0,5 mg/die	10	59	27	4
B	1 mg/die	34	36	20	10

Klinische Beobachtungen beim Tier wurden nur in sehr geringem Maße gemacht, hauptsächlich jedoch an Versuchstieren wie Zikria und Mitarbeiter (54), die bei Ratten eine künstliche Pyelonephritis hervorriefen durch einen Colistamm, der in vitro total von Sulfamethoxypyridazin gehemmt wurde. In vivo wurden nur 32 % der Ratten klinisch geheilt.

E. EIGENE BEOBACHTUNGEN

Alle Untersuchungen und Behandlungen wurden an Patienten der medizinischen Tierklinik in München gemacht. Um eventuelle Fehler oder Unregelmäßigkeiten in der Dosierung durch Laien auszuschalten, wurden für die Versuche nur stationäre Patienten, die unter dauernder tierärztlicher Aufsicht waren, herangezogen.

Als erstes wurde Harn von Patienten abgenommen, die auf Grund klinischer Untersuchung verdächtig für eine Entzündung, bzw. bakterielle Besiedlung der ableitenden Harnwege waren. Dabei muß auf besonders sauberes Arbeiten geachtet werden. Die Hunde wurden mit sterilem Katheter katheterisiert, der Harn in sauberen Röhrchen aufgefangen und möglichst bald untersucht. Zuerst wurden die physikalischen und chemischen Proben vorgenommen, dann der Harn bei ca. 3000 U/Min. drei bis fünf Minuten lang zentrifugiert und das Sediment im Mikroskop bei der Vergrößerung 1 : 160 differenziert.

Um die Fehlerquellen möglichst klein zu halten, wurde nur mittelgradiger bis stark bakterienhaltiger Harn weiteruntersucht. Bei schwachen oder vereinzelten Bakterienvorkommen ist eine sekundäre Verunreinigung auch bei sauberstem Arbeiten nicht auszuschließen. Im Sinne einer gezielten Therapie wurde dann das keimhaltige Sediment einer genauen Resistenzbestimmung unterzogen.

Da die einzelnen Bakterienstämme verschieden reagieren, kann man sich nicht auf eine Artbestimmung verlassen. So ist ein Teil der Staphylokokkenstämme z.B. sehr empfindlich gegen Penicillin, ein anderer Teil ist überhaupt nicht zu beeinflussen (Weikl 53). Nicht alle Bakterien einer Population sind gleich empfindlich, durch unsachgemäße Behandlung werden die schwachen Bakterien getötet, während sich die Resistenten weitervermehren und so ein ganzer resistenter Stamm geschaffen wird.

Besonders wichtig sind Resistenzbestimmungen bei Mischinfektionen, die bei den Bakteriurien des Hundes häufig vorliegen. Hierfür sind im Laufe der letzten Jahre, anlehnend an die Human-Medizin, die in dem speziellen Gebiet der Urologie schon lange große Erfahrungen besitzt, verschiedene Methoden ausgearbeitet worden. Grundsätzlich werden die Reihenverdünnungsmethoden und die Diffusionsmethoden unterschieden (nach

Kraft 25, 26, 27). Bei ersteren werden zu fallenden Konzentrationen des Testmedikamentes Nähr-Medien hinzugegeben und dann die Bakterien dazu pipettiert. Hinzu kann zum Vergleich ein Teststamm mit den gleichen Verdünnungen versetzt werden.

Diese Methoden ergeben gute qualitative und quantitative Ergebnisse über die Wirksamkeit der Medikamente. In der Praxis jedoch, in der man immer mehrere Mittel gleichzeitig testen muß, erfordern diese Methoden einen viel zu großen Aufwand.

Hier sind die Diffusionsmethoden weitaus praktischer. Sie beruhen auf dem Prinzip, daß Chemotherapeutica, die auf einen Nähragar gebracht werden, in diesen hineindiffundieren und an diesen Stellen die Bakterien sich nicht ausbreiten können. Auch hier unterscheidet man zwei Methoden.

1. Den Lochtest nach Fleming, bei dem das verdünnte, flüssige Medikament in ein Loch im Nährboden pipettiert wird.

2. den Plättchentest nach Vincent-Vincent, bei dem eigene Testplättchen für diesen Zweck benutzt werden, die man fest auf den Nährboden legt und aus denen das Mittel in den Agar hindiffundiert.

Diese letzte Methode wurde von mir benutzt, da sie für die Praxis des Tierarztes die einfachste und doch sicherste ist, bei sehr geringem finanziellem Aufwand.

Zuerst wurde ein Nährboden (verwendet wurde der Standard-I-Agar Merck) mit dem bakterienhaltigen Sediment beimpft, darauf kamen die genau bezeichneten Testplättchen in ausreichendem Abstand voneinander. Die Lederkyn-Plättchen wurden uns von der Firma Lederle München freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Zur Paralleltestung wurde Supronal, Sulfa- Perlongit und später auch Ornal in Plättchen von der Firma Mack, Illertissen benutzt. Darauf wurden die Platten 24 Stunden bei 38 ^{o} C bebrütet.

All diese Testplättchen sind so eingestellt, daß ihre Konzentration im Agar der erwünschten Blutkonzentration beim Patienten entspricht.

Einige Autoren schlagen zur genaueren Testung vor, von der ersten Platte Reinkulturen zu züchten und von diesen Resistenzbestimmungen anzustellen. Jedoch ist diese Methode für die Praxis unbrauchbar. In den meisten Fällen haben wir es nämlich bei Bakteriurien mit Mischinfektionen zu tun, deren Bakterien zusammen ganz anders reagieren als die einzelnen

Stämme, außerdem entsteht durch die zweifache Züchtung ein Zeitverlust von 24 Stunden, der für die Behandlung nicht unbedeutend ist.

Die von mir benutzte Methode bietet die Gewähr für eine maximal gezielte Therapie. Im Falle, daß die Testung in vitro negativ ist, wirkt das Chemotherapeutikum in vivo mit Sicherheit nicht. Bei positivem Ausfall des Versuchs können allerdings bei der Behandlung resistente Stämme vorliegen durch die besonderen Gegebenheiten im Körper (Raabe Albrecht 35). Um in diesem Falle rechtzeitig einzugreifen, sollte man nach vier bis fünf Tagen Behandlung eine erneute Harnuntersuchung vornehmen. Wenn bis dahin kein Erfolg zu sehen ist, muß man das Mittel wechseln. Außerdem muß man beachten, daß diese Testung immer eine rein qualitative Bestimmung bleibt, d. h. eine Untersuchung auf Wirksamkeit oder Unwirksamkeit. Zwar gibt es bei jeder Testung verschieden große wachstumsverhindernde Höfe um die Plättchen, denn die Diffusionsmöglichkeiten sowohl des Chemotherapeutikums als auch des Nährbodens sind verschieden. Außerdem muß man sich darüber klar sein, daß diese Testungen nur für einen bestimmten Herd gelten können, in diesem Falle die Harnbakterien. Man darf also bei positivem Ausfall der Testung keinen Einfluß auf eine eventuell nebenherlaufende andere Erkrankung erwarten.

F. EIGENE VERSUCHE

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von ca. einem Jahr sechzig Hunde mit Bakteriurie getestet. Von diesen war bei zwanzig Patienten das Bakterienwachstum aus dem Harnsediment negativ, sodaß diese bei jeder weiteren Betrachtung außer Acht gelassen werden können.

Die Harnuntersuchung ergab folgende Ergebnisse:

1. physikalische Proben.
   Das spezifische Gewicht lag in den meisten Fällen in den physiologischen Grenzen; bei 28 Harnen zwischen 1015 und 1040, nur zweimal lag es über 1945, viermal um 1005.
   Auch das spezifische Gewicht war fast immer normal, d. h. schwach sauer. Zwei Fälle hatten pH = 9, 5, fünf Fälle pH = 8.

2. Chemische Untersuchung.
   Bei dreivierteln der Fälle wurde eine Albuminurie vorgefunden, ein Fünftel der Patienten zeigte Hämoglobinurie. In achtzig Prozent der Untersuchungen wurde Indikan in verschiedener Menge gefunden, was jedoch beim Hund nicht unbedingt als pathologisch anzusehen ist.

   Die restlichen chemischen Proben waren meist unauffällig.

3. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Sediment gewidmet. Außer Bakterien, die die Voraussetzung für die weiteren Untersuchungen waren, zeigte das Sediment im Mikroskop in jedem Falle Blasenzellen (Plattenepitthelien), 52 % enthielt Erythrozyten, 62 % Leukozyten und 12 % Nierenzellen (Runde Epithelien). Außerdem wurden sehr häufig Tripelphosphate und auch Detritus und Oxalate festgestellt.

Die genaue Harnuntersuchung wurde gemeinsam mit der klinischen Untersuchung, insbesondere der Palpation der Bauchregion dort besonders der Blase zur Diagnosestellung herangezogen.

Auffallend ist, daß nur fünf jüngere Hunde erkrankt waren, 35 Patienten von 40 waren über fünf Jahre alt. 16 Patienten waren weiblich, 24 männlich.

Von den 40 Hunden wurden nur 15 primär wegen einer Erkrankung des Urogenitaltraktes eingeliefert. Bei 25 Patienten wurde erst sekundär als Folgeerscheinung oder völlig unabhängig und bisher unerkannt eine solche Erkrankung festgestellt.

Von den primär an Erkrankungen der Harnwege leidenden Patienten hatte einer Blasensteine, zwei zeigten eine Striktur der Harnröhre.

7 Patienten waren in Behandlung wegen Dackellähme, ein Hund wegen einer Myelitis. Diese acht hatten wahrscheinlich als Folge einer andauernden Harnstauung mit damit Überreizung der Harnblasenwand eine chronische Cystitis. Ein Hund hatte eine chronische Leptospirose mit Pyelonephritis und Cystitis.

Eine andere große Gruppe (8 Hunde) war wegen Affektionen der Haut in klinischer Behandlung (z. B. Acanthosis nigricans, Pyodermien usw.) und hatten eine chronische Cystitis. Daß diese Hunde eine so große Zahl (20 %) der untersuchten Patienten stellte, hat wahrscheinlich keinen ursächlichen Zusammenhang, sondern liegt an der großen Zahl der dermatologischen Patienten der Klinik überhaupt, und daran, daß die meisten chronischen Cystitiden vom Besitzer nicht bemerkt werden.

10 andere Fälle waren wegen der verschiedensten anderen Erkrankungen (Toxoplasmose, Pneumonien, Diabetes mellitus) in stationärer Behandlung und hatten bei genauerer Untersuchung ebenfalls eine chronische Cystitis oder Pyelonephritis. Insgesamt hatten alle 40 Patienten eine Cystitis, 15 davon verbunden mit einer Pyelonephritis.

In der ersten Untersuchungsgruppe wurden 34 Hunde untersucht und ihre Harnbakterien auf Resistenz getestet. 22 Platten zeigten ein positives Wachstum. Zur Vergleichstestung wurden ebenfalls Langzeit-Sulfonamide bzw. langwirkende Sulfonamide herangezogen (s. Tafel A).

Tafel A

Testungen mit Lederkyn (L), Supronal (S) und Sulfa-Perlongit (Sp)

(+ = Hemmhof vorhanden, ± = eine Bakterienart gehemmt, die andere resistent, - = absolut resistent)

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter (Jahr)	L	S	Sp
1	Schäferhund	wbl	10	-	+	±
2	Dackel	wbl	9	-	-	-
3	Schäferbast.	ml	12	-	+	-
4	Dackel	ml	8	-	+	-
5	Schäferhund	ml	10	-	-	-
6	Schäferhund	ml	8	-	±	-
7	Boxer	ml	5	-	+	-
8	Dackel	wbl	5	±	+	-
9	Schäferhund	ml	10	+	-	-
10	Wachtelhund	ml	6	-	-	±
11	Pudel	wbl	1	-	+	-
12	Spaniel	ml	7	-	+	-
13	Dackel	wbl	6	±	+	-
14	Dackel	ml	7	+	+	+
15	Dalmatiner	ml	10	-	+	+
16	Schäferhund	ml	14	-	+	-
17	Schäferhund	ml	10	-	-	-
18	Setter	ml	10	-	-	+
19	Boxer	ml	10	±	±	±
20	Schäferhund	wbl	8	±	±	±
21	Bastard	wbl	13	-	-	-
22	Dackel	ml	11	-	-	-

In der zweiten Gruppe waren 26 Hunde, die mit Lederkyn, Sulfa-Perlongit, Supronal und Ornal getestet wurden. Hier war bei 18 Platten das Wachstum positiv (s. Tafel B).

Tafel B

Testungen mit Lederkyn (L), Supronal (S), Sulfa-Perlongit (Sp) und Ornal (O)

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter (Jahr)	L	S	Sp	O
1	Dackel	wbl	7	±	+	-	-
2	Dogge	wbl	1/2	-	+	-	-
3	Dackel	wbl	8	-	-	±	±
4	Dackel	ml	4	-	-	-	-
5	Dackel	wbl	10	-	+	-	-
6	Dackel	wbl	5	-	+	-	-
7	Dackel	wbl	9	-	+	-	-
8	Bastard	ml	8	-	-	-	-
9	Dackel	ml	6	-	-	-	-
10	Schnauzer	wbl	5	-	+	-	-
11	Dackel	ml	7	-	-	-	+
12	Spaniel	wbl	9	-	+	±	-
13	Schäferhund	wbl	10	+	+	+	-
14	Setter	ml	8	±	±	±	+
15	Airdale	ml	10	-	+	+	+
16	Boxer	ml	3/4	-	-	-	-
17	Scotch-T.	ml	14	-	+	-	+
18	Dackel	ml	7	-	+	-	-

(Sämtliche Sedimente wurden nebenbei noch routinemäßig einer Resistenzbestimmung gegen Antibiotika unterzogen, dabei wurden verwendet Penicillin, Streptomycin, Terramycin und Leukomycin).

An den Tabellen sehen wir, daß bei den vierzig Testungen nur dreimal Hemmhöfe um Lederkyn beobachtet wurden, sechsmal ein Stamm einer gemischten Besiedlung gehemmt wurde, während der andere resistent war, und einunddreißigmal die Bakterien überhaupt gegen Lederkyn resistent waren. Supronalempfindlich waren zweiundzwanzig Kulturen, vierzehn resistent und vier unbestimmt. Sulfa-Perlongit-empfindlich fünf Kulturen,

siebenundzwanzig resistent, acht unbestimmt, Ornal-empfindlich vier Kulturen, drei resistent, eine unbestimmt. Bei den routinemäßigen Testungen mit Antibioticis wurden in achtunddreißig Fällen gefunden:

Penicillin empfindlich 12 Kulturen
Streptomycin empfindlich 27 Kulturen
Terramycin empfindlich 17 Kulturen
Leukomycin empfindlich 37 Kulturen

Zwei Harnsedimente wurden nicht mit Antibioticis getestet.

Die Hunde, deren Harnbakterien gegen Lederkyn in vitro empfindlich waren, wurden dann einer Behandlung unterzogen. Sie bekamen eine Anfangsdosis von 100 mg/kg Körpergewicht Lederkyn peroral, dann zweimal täglich 25 mg/kg Körpergewicht. Verwendet wurden Tabletten von 0,5 g, die uns freundlicherweise von der Firma Lederle, München, zur Verfügung gestellt wurden.

Patient I (Tabelle A, Nr. 9)

Altdeutscher Schäferhund, ml, 10 Jahre, eingeliefert wegen Pyodermie. Der Patient war apathisch, die Palpation der Bauchhöhle ergab eine verdickte Blasenwand und etwas Harngries.

Harnsediment: ++
(es bedeutet: Bakt. = Bakterien, Tripelph. = Tripelphosphate, Pl.Ep. = Plattenepithelien, Rd. Ep. = Runde Epithelien, Ery = Erythrozyten, Leuko = Leukozyten, Zyl. = granulierte Zylinder, Det. = Detritus, C-Ox. = Calzium-Oxalat.

Einz. = vereinzelt, + = schwach, ++ = mittelgradig, +++ = hochgradig)

Bakt.	++	Tripelph.	++		
Pl.Ep.	++	Rd. Ep.	+		
Ery.	+	Leuko	+++	Zynl.	++

Diagnose: Cystitis chronica

Behandlung: (43 kg Körpergewicht) Anfangsdosis 4 g Lederkyn
Erhaltungsdosis: zweimal täglich 1 g Lederkyn
Sechs Tage später: Allgemeinbefinden gebessert.

Harnsediment:	++	Bakt.	+	Tripelph.	+++
Pl.Ep.	+	Rd.Ep.	-	C-Ox.	+
Ery.	+	Leuko	++	Zyl.	-

Zehn Tage nach Behandlungsbeginn: Verschlechtertes Allgemeinbefinden.

Harnsediment:	+	Bakt.	+++	Tripelph.	+
Pl. Ep.	+	Rd. Ep.	-	Det.	+
Ery.	-	Leuko	Einz.	Zyl.	-

Eine erneute Resistenzprüfung ergab eine absolute Resistenz sowohl gegen Lederkyn als auch gegen Supronal und Sulfa-Perlongit.

Daraufhin mußte die Behandlung abgebrochen werden.

Patient II (Tabelle A, Nr. 14)

Dackel, ml., 7 Jahre, eingeliefert wegen Acanthosis nigricans. Leichte Apathie, Temperatur 38, 5 ^{o} C, die Palpation ergab eine Verdickung der Blasenwand.

Harnsediment:	+	Bakt.	++	Det.	+
Pl. Ep.	+	Rd. Ep.	-		
Ery.	+	Leuko	+	Zyl.	+

Diagnose: Cystitis chronica.

Behandlung: (9, 7 kg Körpergewicht) Anfangsdosis 1 g Lederkyn
Erhaltungsdosis: Zweimal täglich 0, 25 g Lederkyn

Nach fünf Tagen Behandlung Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Temperatur 39, 5 ^{o} C.

Harnsediment:	+	Bakt.	+++	Tripelph.	+
Pl. Ep.	+++	Rd. Ep.	-		
Ery. einz.		Leuko einz.		Zyl.	+

Bei einer zweiten Testung blieb die Platte ohne ausreichendes Wachstum. Nach Ullrich soll die Behandlung, wenn sie nach vier Tagen keinerlei Erfolg zeigt, abgebrochen und ein neues Mittel gegeben werden.

Nach Behandlung mit Ornal wurde der Prozeß wesentlich gebessert, bereits nach zwei Tagen Behandlung war die Patient frischer, Temperatur 38, 3 ^{o} C.

Patient III (Tabelle B, Nr. 13)

Schäferhund, ml., 10 Jahre, eingeliefert wegen Hämaturie. Beim Katheterisieren gab es einen Widerstand in der Harnröhre kurz vor der Blase (Striktur), der nur mit einem sehr dünnen Katheter umgangen werden konnte.

Harnsediment:	+++	Bakt.	++	Tripelph.	+
Pl. Ep.	++	Rd. Ep.	-	Urate	+++
Ery.	++	Leuko	+	Zyl.	-

Diagnose: Entzündung der ableitenden Harnwege mit Striktur der Harnröhre.

Behandlung: (26 kg Körpergewicht) Anfangsdosis 2, 5 g Lederkyn
Erhaltungsdosis zweimal täglich ca. 0, 6 g.

Sieben Tage nach Behandlungsbeginn Allgemeinbefinden gebessert, kein Blut im Harn.

Harnsediment:	++	Bakt.	-		
Pl. Ep.	+	Rd. Ep	-		
Ery.	++	Leuko	++	Zyl.	-

Zwölf Tage nach Behandlungsbeginn: Allgemeinbefinden nicht geändert.

Harnsediment:	++	Bakt. einz.		Det.	+
Pl. Ep. einz.		Rd. Ep.	-		
Ery.	+++	Leuko	-	Zyl.	-

Siebzehn Tage nach Behandlungsbeginn: Allgemeinbefinden verschlechtert, wieder Hämaturie.

Harnsediment:	+++	Bakt.	++	Tripelph.	+++
Pl. Ap.	++	Rd. Ep.	-		
Ery.	++	Leuko	++	Zyl.	-

Bei einer erneuten Testung am siebzehnten Tag waren sowohl Lederkyn als auch Supronal, Sulfa-Perlongit und Ornal negativ. Die Behandlung wurde wegen Reinfektion mit einem anscheinend sulfonamidresistenten Stamm abgebrochen.

In allen drei Fällen, bei denen Lederkyn positiv das Bakterienwachstum hemmte, war also die Behandlung ohne Erfolg. Bei keinem der Hunde, die behandelt wurden, gab es Unverträglichkeitserscheinungen, obwohl um die nötige Blutkonzentration zu erreichen, sehr große Dosen (in einem Fall 4 g Anfangsdosis Lederkyn und weitere 2 g pro folgenden Tag) verabreicht wurden, was weit über den therapeutischen Dosen liegt, die für den Menschen angegeben werden.

Um den Grund für die Unwirksamkeit des Lederkyn und auch der anderen Sulfonamide herauszubekommen, wurde gegen Ende der Versuchsreihe in einigen Fällen eine mikrobiologische Untersuchung vorgenommen. Leider konnten nur Lederkyn-resistente Bakterienkulturen untersucht werden, da

zu dem Zeitpunkt keine Lederkyn-empfindlichen Bakterien beobachtet wurden (Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden von mir im Institut für Mikrobiologie und Infektionskrankheiten der tiermedizinischen Fakultät der Universität München vorgenommen. Damaliger Vorstand: Prof. Dr. A. Meyn).

Die Differenzierung der Keime ergab in jedem Falle eine Mischinfektion, die immer eine Besiedlung mit Bacterium proteus zeigte.

Außerdem wurden mehrmals Aerobacter aerogenes und einige Male grampositive Kokken vermutlich Mikrokokken beobachtet (eine genauere Differenzierung der Kokken war durch die starke Überwucherung mit Proteus nicht möglich). In einem Falle wurde Bacterium coli gefunden.

G. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Bei 40 Patienten mit Bakteriurie wurde eine Resistenztestung der Harnbakterien vorgenommen. Diese Proben ergaben in 37 Fällen eine absolute Resistenz der Bakterien gegen Lederkyn, obwohl dieses Mittel besonders für diese Indikation empfohlen wird, und in der Humanmedizin einige Erfolge damit erzielt wurden. Die große Zahl der Mißerfolge beim Hund sind einmal zu erklären aus der Chronicität fast aller Fälle. Bei einer einfachen, unkomplizierten, akuten Cystitis sind infolge des schwächeren Bakterienbefalles eher Erfolgsaussichten gegeben. Außerdem sind diese Erfolge bei akuten Cystitiden nicht erstaunlich, da diese häufig zur Spontan-Heilung neigen (Kähler und Mitarbeiter 24). Beim Hund jedoch wird dieses Stadium, wenn es sich nicht gerade um eine hochakute Pyurie oder Hämaturie handelt, meist vom Besitzer übersehen.

Zur Behandlung kommen alte chronische Fälle mit einer wesentlich dichteren Bakterienbesiedlung, die anzugreifen bedeutend erschwert ist, besonders da die Sulfonamidwirkung eine rein bakteriostatische ist, die die eigentliche Vernichtung der natürlichen Phagocytose überläßt.

Außerdem sind zu dem Zeitpunkt zum primären Erreger meist schon Begleitbakterien hinzugekommen, und eine solche Mischinfektion zeigt eine wesentlich erschwerte Heiltendenz.

Ein anderer wesentlicher Faktor dürften die für eine Sulfonamidtherapie äußerst ungünstigen Bakterienarten sein, die beobachtet wurden. Insbesondere Proteus wird in der Literatur immer wieder als weitgehend sulfonamidresistent erwähnt (Zikria und Mitarbeiter 54, Carrol 7). Auch die häufiger beobachteten Aerobacter und Microkokken sind öfter sulfonamidresistent, während das relativ empfindliche Bacterium coli nie in Reinkultur vorgefunden wurde.

Die Mißerfolge in der Behandlung von drei Patienten, trotz der positiven Testung, müssen anders erklärt werden. In zwei Fällen trat gar nicht erst eine Heilung auf. Ein möglicher Grund kann die über den Tag verschieden verteilte Diurese sein (nach Kähler und Mitarbeitern 24).

Obwohl von verschiedenen Autoren im Harn immer ausreichende Lederkyn-Konzentrationen gemessen wurden, ist es möglich, daß nach dem Harnabsetzen eine geringere Anreicherung mit dem Medikament vorliegt. Dadurch kann es zu starken Schwankungen kommen, die eine Erholung der geschwächten Bakterien zulassen und die so mit der Zeit zu resistenten Stämmen führt.

Eine andere Erklärung könnte sein, daß das Sulfamethoxypyridazin zwar eine ausreichende Konzentration im Harn und Blut erreicht, aber durch seine hohe Bindungskraft an die Bluteiweißkörper und eine zu geringe Affinität zu andern Geweben z.B. der Blasenwand diese selbst nicht genügend durchdringt und dort lagert. Diese Gewebeaffinität ist zwar beim Lymphatischen Rachenring untersucht worden (sie ist dort sehr gering, Beekmann, Hoffmann 3), aus verständlichen Gründen aber noch nicht an den Geweben der harnableitenden Organe.

Im dritten behandelten Fall scheint es sich nach einem primären Erfolg, der zu einem sterilen Harn geführt hatte, um eine Reinfektion mit einem resistenten Stamm zu behandeln, der in der stark angegriffenen Blasenschleimhaut einen guten Nährboden fand.

H. SCHLUSSÄTZE

Sulfamethoxypyridazin wird von Hunden auch in sehr hoher Dosierung vertragen.

Lederkyn ist aber trotz seines langanhaltenden konstanten Blut- und Harnspiegels, der für die Veterinärmedizin sehr wichtig ist, für eine Therapie der Bakteriurie des Hundes nicht zu empfehlen.

Die Art der bakteriellen Besiedlung und die häufige Chronizität dieser Erkrankung beim Hund lassen das Mittel für diese Indikation nicht ausreichend therapeutisch wirksam erscheinen, gleich den meisten anderen Sulfonamiden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Alken, C.E., Weber, B.: Zur Chemotherapie unspezifischer Infektionen des Urogenitalsystems. Deutsche medizin. Wochenschrift 80 / 50 / 1933 / 19

2. Baljet, J.W.: Experimentelle Untersuchungen über Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn), ein neues Sulfonamid beim Hund. Inaugural-Dissertation, Gießen 1959

3. Beckmann, G., Hoffmann G.: Kritische Bemerkungen zur Depotsulfonamidbehandlung, nach Experimenten am lymphatischen Rachenring. Münchner medizi. Wochenschrift 102, 15, 737, 19 1960

4. Beeuwkes, H. de, Vries, H.: Die Anwendung von Sulfamethoxypyridazin bei Cystopyelonephritis. Praxis 47, 21, 522, 1958

5. Bliss E.A., Long, P.H.: Observations on mode of action of sulfanilamide. Journ. Am. Med. A. 109, 1524, 1937

6. Boger, W.P., Stickland, C.S. Gylfe, J.M.: S.M.P. (Kynex) an new long-acting sulfonamide. Antibiot. Medicin u. Clinical Therapie 3, 378, 1956

7. Carrol, G.: Current use of sulfonamide in Urology Annals New York Accademie Scienses 69, 395, 1957

8. Clapper, W.E., Plank, L.E.: Blood and Urine Concentration of Sulfamethoxypyridazine in Hospital Patients. Antibiotics and Chemotherapy 8, 9 1958

9. Denning, H., Waltz, H.: Chemotherapie mit einem neuen langwirkenden Sulfonamid. Med. Klinik, 53, 419, 1958

10. Diernhofer, Wirth: Lehrbuch der inneren Krankheiten der Haustiere. Ferd. Enke-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1950

11. Domagk, G.: Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. Deutsche med. Wochenschrift 31, 250, 1935

12. Domagk, G.: Twenty-five Years of Sulfonamide Therapie. Annals New York Accad. Sciens. 69, 380, 1957

13. Frisk, A.R., Wassen, A.: Clinical Evaluation of Sulfonamethoxypyridazine. Antibiotica Annals 424, 1956

14. Gebhardt, H.: Grundriß der Pharmokalogie und Toxikologie. Verlag von Rudolph Müller u. Steinicke, München 1959

15. Gerner, G.: Über das neue Sulfonamid Sulfa-dimethyl-oxazol (Sulfum O) Münchner med. Wochenschrift 102, 35, 1960

16. Grieble, H., Jackson, G. Prolonged Treatment of urinarytract infections with Sulfamethoxypyridazine. New England Journ. of Medicine 258, 1, 1958

17. Haschek, H.: Zur Langzeittherapie der chronischen Pyelonephritis mit Minimaldosen. Zeitschrift für Urologie, 51, 9, 1958

18. Haschek, H., Ehrenreich, R.: Sulfamethoxypyridazin, ein neues, langwirkendes Sulfonamid. Wiener med. Wochenschrift 108, 197, 1958

19. Helwig, B.: Moderne Arzneimittel. Wissenschaftliche Verlags-Gesellsch. mbH, Stuttgart 1961

20. Herrold, R.D., Karabatsov, N.: Clinical Laboratory Oberservations of S.M.P. (Kynex) in Urinary Infections. Journ. of Urologie, 79, 6, 1014, 1958

21. Hutyra, Marek, Manninger, Mócsy: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere, Band II. Gustav Fischer-Verlag, Jena 1959.

22. Jackson, G., Grieble, H.: Sulfamethoxypyridazine: Pharmacological Observations and Clinical Use in the Treatment of Urinary Tract Infections. Annals New York Accad. Scienses 69, 493, 1957

23. Jones, W.F., Finland, M.: Sulfamethoxypyridazine and Sulfachloropyridazine. Annals New York Accad. Sciences 69, 473, 1957.

24. Kähler, H.J., Mössner, G., Frank, K., Wegner, E.: Zur Behandlung des chronischen Harninfektes mit langwirkenden Sulfonamiden. Münchner med. Wochenschrift, 102, 35, 1617, 1960

25. Kraft, H.: Resistenzbestimmung bei bakterienhaltigem Material von Tieren. Die Kleintierpraxis 5, 3, 62, 1960

26. Kraft, H.: Resistenzbestimmung im bakterienhaltigen Harnsediment eines Hundes. Die Kleintierpraxis 5, 4, 89, 1960

27. Kraft, H.: Klinische Erfahrungen mit der gezielten Therapie bakterieller Infektionen. Tierärztliche Umschau 11, 359, 1957

28. Kraft, H.: Blutstatus und Harnuntersuchung bei Tieren. Vademecum Knoll, 1962, 12.

29. Lederkyn: Präparatbeschreibung Lederkyn durch Cyanamid Co. Lederle, München.

30. Lehr, D.: Clinical Toxicity of Sulfonamides
Annals New York Accad. Sciences 69, 417, 1957

31. Lepper, M. H.: Use of Sulfamethoxypyridazine in the Prevention of Streptococcal Infections in Rheumatic pations.
Annals New York Accad. Sciences 69, 485, 1957

32. Lettow: Beitrag zur gezielten Therapie bakterieller Infektionen.
Tierärztliche Umschau, 9, 227, 1954

33. Marek, J., Mócsy, J.: Lehrbuch der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere.
Gustav Fischer-Verlag, Jena 1956

34. Neipp, L., Mayer, R. L.: Experimental Activities of new Sulfonamides.
Annals New York Accad. Sciences 69, 448, 1957

35. Raabe, S., Albrecht, Th.: Zur Chemotherapie der Infektionen der Harnwege.
Deutsche med. Wochenschrift 80, 47, 1739, 1955

36. Rentchnick, P.: Modern Sulfonamide Therapy.
Medicine and Hygiene, 426, 179, 1959

37. Riedel, G.: Unspezifische Entzündungen der oberen und unteren Harnwege und ihre Therapie.
Fortschritte der Medizin 77, 69, 1959

38. Roepke, R.R., Maren, Th., Mayer, E.: Experimental Investigations of Sulfamethoxypyridazine.
Annals New York Accad. Sciences 69, 457, 1957

39. Ross, S. und Mitarbeiter: Sulfamethoxypyridazine a long-acting Sulfonamide, some preliminary clinical and laboratory observations in Infants and Children. Annals New York Accad. Sciences 69, 501, 1957

40. Russel, D., Herrold, R.D., Karrabtasov, N.: Some clinical and laboratory Observations of SMP in Urinary Infections. The Journal of Urology 79, 6, 1958

41. Sauter, K.K.: Zur medikamentösen Therapie der Harnwegsinfektionen. Medizin. Klinik, 54, 18, 1959

42. Schoog, M.: Zur Resorption und Ausscheidung von Sulfamethoxypyridazin. Arzneimittel Forschung 8, 197, 1958

43. Schulze, W.: Die Sulfonamidtherapie in der Veterinärmedizin. Monatshefte für Vet. Med. 5, 67, 1950

44. Stang, V., Wirth, D.: Tierheilkunde und Tierzucht Band 5, 1928

45. Steinmetzer, K.: Pharmakologie für Tierärzte. Urban und Schwarzenberg, Wien 1955

46. Trefouel J., Mme J. Trefouel, Nitti, Bovet F., Bovet, D.: Activité du p-aminophenylsulfamideur les infections streptococciques experimentales de la sourie et du lapin. Compt. rend. soc. biol. 120, 756, 1935

47. Uebele: Handlexikon der tierärztlichen Praxis, Diagnostik und Therapie. Stuttgart, 7. Aufl. 1953

48. Ullrich, K.: Zitat nach Schulze W. 43

49. van Dyke: The toxic effects of sulfonamides Annals New York Accad. Sciences 69, 477, 1957

50. Walker, W. F., Hamburger, M.: Clinical Experiences with Sulfamethoxypyridazine. Annals New York Accad. Sciences 69, 509, 1957

51. Walter, A. M.: Zitat nach Domagk 12.

52. Wargo, J., Teichner, R., Ferguson, J. H.: Sulfamethoxypyridazine (Kynex) an evaluation in urinary Tract Infections. Am. Journal of Obstetrics and Gynecology 80, 3, 490, 1960

53. Weikl, A.: Bakterienfärbung und Resistenzprüfungen gegen Antibiotika und Sulfonamide. Vademecum Knoll, 29, 1962

54. Zikria, B. A., Lasagna, L., Mc. Cann, W.: The relative importance of Blood and Urinary Concentration of Sulfonamide in the Treatment of urinary Tract Infections. Bulletin of the John Hopkins Hospital 103, 3, 117, 1958.

Ich danke Herrn Professor Dr. K. Ullrich
für die Überlassung des Themas und die mir
stets gewährte Hilfe.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 26.2.1938 in Oldenburg/Oldbg. geboren als Sohn des damaligen Chefdramaturgen und heute freien Schriftstellers Dr. phil. Hugo Hartung und seiner Frau Dr. phil. Sigyn Hartung geb. Christiani.

Im Jahre 1940 zogen wir nach Breslau, wo ich 1944 den ersten Privatunterricht bekam. Nach der Flucht aus Schlesien besuchte ich die Volksschule in Neustadt/Orla und ab 1947 in Potsdam.

1950 übersiedelten wir nach West-Berlin, wo ich die Waldoberschule (7. O.W.Z.) besuchte, an der ich 1957 meine Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Sommersemester 1957 begann ich mein Studium an der veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, wo ich auch im April 1959 mein Physikum bestand. Seit dem Sommersemester 1959 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Tiermedizin und legte dort am 9.2.1962 mein Staatsexamen ab.

Seit dem 1.4.1962 bin ich Praktikant an der Medizinischen Tierklinik der Universität München.